

Wnt シグナルによるメラニン産生の制御機構の解析

武 田 和 久

東北大学大学院 医学系研究科医学生物化学講座分子生物学分野

【目的・背景】

小眼球症関連転写因子 (MITF) は塩基性ヘリックス・ループ・ヘリックス-ロイシンジッパー (bHLH-LZ) 構造を持つ転写因子であり、神経堤由来のメラノサイトと脳由来の網膜色素上皮細胞 (RPE) の分化制御因子である。Wnt は胚の形態形成や毛包の再生などに重要な細胞間シグナル分子であり、メラノサイトの分化と機能維持にも関与する。本研究では、液性因子 Wnt に焦点を当て、MITF 及びメラノブラストの初期分化マーカーである DCT (dopachrome tautomerase) の発現への関与を解析した。

MITF の機能異常は色素異常症 (シミあるいは白斑)、毛包の機能低下 (白髪や脱毛) など、加齢に伴い遭遇する諸問題と関連する。本研究では、MITF の機能発現の多様な制御機構を解明し、肝斑などの色素沈着や白斑の有効な予防法と治療法の開発を目ざす。誰しも美しく老いたいと願うものであり、本研究 は高齢者の良好な QOL の達成に貢献する。

【結果・考察】

MITF は多数のアイソフォームから成り、各アイソフォームのアミノ末端はそれぞれ特異的なエキソン 1 によりコードされ、各エキソン 1 は固有のプロモーターの制御下にある。特に、メラノサイト特異的アイソフォームである MITF-M の発現はメラノサイト特異的プロモーター (M プロモーター) により制御される。M プロモーターの機能解析により、エキソン 1 M の上流約 1.4 kb にエンハンサー MDE を同定した。MDE には 2 つの SOX10 結合部位が存在し、エンハンサー機能に必須である。事実、SOX10 は MDE に作用して、M プロモーターを活性化した。さらに、Mitf 変異マウスである red-eyed white (rw) のホモ接合体は赤眼、小眼球、広範な白毛を呈する。その本態はエキソン 1 H、エキソン 1 D、及びエキソン 1 B を含む DNA 断片の欠失である。よって、rw マウスは MITF-A など B1b 領域を持つすべてのアイソフォームを欠損する。さらに、白毛を呈することから、MITF-M の発現も欠損していることが示唆される。実際、rw マウスでは、MDE が欠失していることを明らかにした。これらの結果は Pigment Cell Research 誌に発表され、2002 年の最優秀論文賞を受賞した。(Watanabe K, Takeda K, Yasumoto K, Udono T, Saito H, Ikeda K, Takasaka T, Takahashi K, Kobayashi T, Tachibana M, Shibahara S. Identification of a distal enhancer for the melanocyte-specific promoter of the MITF gene: Pigment Cell Res 2002; 15: 201-212.)

MITF-M が Wnt シグナル伝達系の転写因子 LEF-1 と協調的に作用してメラノブラストマーカーでもある DCT 遺伝子プロモーターを活性化することを発見した。この作用には、LEF-1 と共に β -カテニンも関与する。pull-down 解析法により、MITF の bHLH-LZ 領域が LEF-1 と相互作用す

ることを明らかにした。よって、MITF-MはWntシグナル伝達系の構成因子でもある。

MITF 遺伝子の変異による難聴を伴う色素異常症としてワーデンブルグ症候群2型 (Waardenburg syndrome type 2, WS2)が知られている。WS2患者は先天性感音難聴の他に、皮膚白斑、早発性白髪、虹彩色素異常を呈する。WS2の発症はMITF-Mの量不足(haploinsufficiency)によると推定されている。MITF自身が、LEF-1を介してMプロモーター(自己遺伝子)の転写を促進する事を明らかにした。しかし、同領域にはMITF-Mの結合部位は存在しない。すなわち、DNAとの結合に関わらずMITFはLEF-1のコアクチベーターとして機能し得る。

高齢化が進む我が国においては、単に健康で長生きできればよいというわけではなく、その余生の質が重要視されている。今や、美しく老いるという願望は必ずしも女性だけのものではない。今後、Wntシグナル伝達に関連する新規因子の機能制御法を開発することにより、皮膚を守る化粧品・薬剤の開発へと発展させたい。